

## 加州大学张康教授：十年后，我们要让中国的肿瘤死亡率降到现在的一半 | 华人科学家

基因、基因测序、肝癌 2017.12.06

A- A+



我国是个肝病大国，除却各种肝炎，每年肝癌新发和死亡病例占到全球的50%以上，极大地威胁着国人的健康。肝癌起病隐匿，一旦出现临床症状往往已是中晚期，患者预后往往较差，**5年生存率只在20-30%水平徘徊**。如果能早诊早治，患者的5年生存率仍可达到50%以上。然而，**目前尚无诊断标志物能够实现较好的早期诊断效果**。更让人忧虑的是，多少年了，肝癌领域的研究几乎没有突破性的进展。

正因如此，加州大学圣迭戈分校的**张康教授**和中山大学**徐瑞华教授**团队于今年10月9日在顶级期刊《自然材料》发表的研究成果，显得弥足珍贵。他们协力设计了检测外周血中痕量循环肿瘤DNA（ctDNA）特定位点甲基化水平的新方法，实现对肝癌的早期诊断，疗效监测和预后评估，**诊断敏感性和特异性分别达到84.8%和93.1%（1）**。填补了液体活检诊断肝癌的空白。

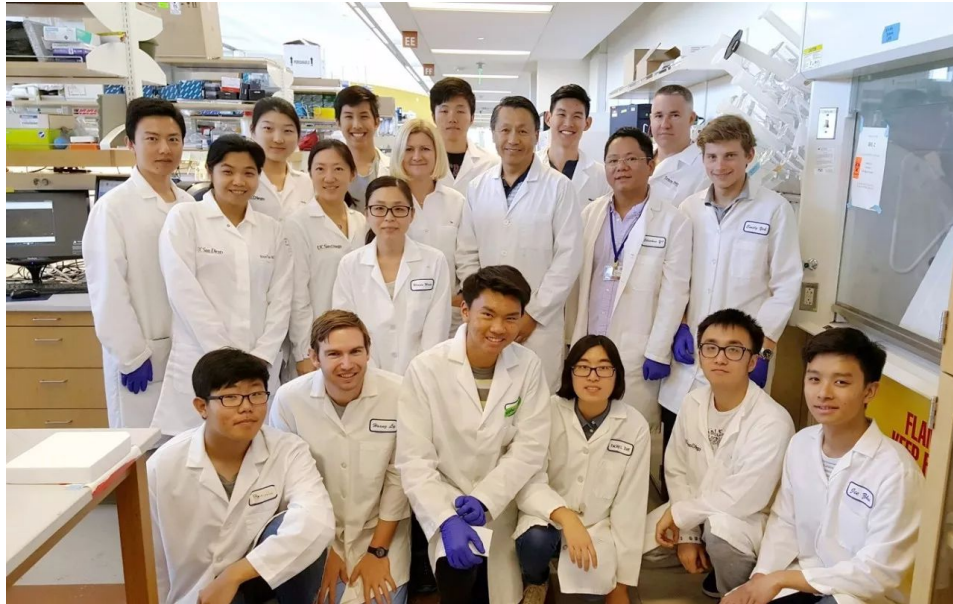
11月5日，张康教授应腾讯的邀请，参加腾讯的WE大会演讲。在张教授演讲之前，我们荣幸和张教授聊了聊。

**「DNA的甲基化是肿瘤的始发事件，它不仅可以帮助你有没有肿瘤，还可以告诉你肿瘤在哪里」**

**奇点网：**您是从什么时候开始研究甲基化与癌症之间的关系的。

**张康教授：**甲基化与癌症，我们实验室从2011年就开始研究了，算是世界上最早在该领域开展研究的团队。当时基因测序领域的龙头公司Illumina做了第一批的全基因组甲基化芯片，正在找实验室为他们试点。我们实验室是世界上第一个使用全基因组甲基化芯片的实验室。当时是用这个芯片研究了甲基化和人类疾病之间的关系，实验的结果却

很出乎意料，揭示了甲基化和年龄衰老的关系，后来文章发表在《分子细胞》（2）。通过做这个实验，我们实验室掌握了很多壁垒很高的甲基化相关技术。



张康教授团队成员

然后在2012年至2013年，我们开始涉足血浆游离DNA领域。当时是做胎儿的唐氏综合征，那时候国内还没有开始用母亲外周血无创检测唐氏综合征，我们实验室第一个和广州市妇幼保健中心合作，做了中国最大样本量的研究（2000例），文章是发在《美国科学院院报》上面（3，4）。我们接着做了5000例研究，结果发表在美国的《新英格兰医学》杂志上（5）。通过这个领域的研究，我们就积累了很多血浆中游离DNA分离和高通量测序的经验。

后来，我们把全基因组甲基化的技术与游离DNA的技术结合起来，再把它放在一个非常重要的领域——肿瘤的液体活检，因此便诞生了你们所看到的这篇文章。

**奇点网：**您怎么看待ctDNA突变和甲基化这两类肿瘤标志物在肿瘤的筛查、诊断以及预后中所起到的作用

**张康教授：**这个问题是一个很有意思的问题。总的来说，游离DNA对全身肿瘤的评估比局部肿瘤活检穿刺要好。游离DNA的研究有两种，一种是甲基化的研究，一种是突变的研究。

**突变研究在靶向药的敏感性和抗耐药性方面具有一定的优势，但是如果从其他的方面，如早期诊断、预后监测以及后续的疗效判断来说，甲基化研究具有一定程度的优势。**

一个病人如果患有癌症，则具有至少几百万个癌细胞。那么在这几百万个癌细胞中，突变都是不一样的，它具有很大的细胞之间异质性。而且病人A和病人B所具有的突变也是不一样的。很多突变的异质性决定了它的敏感性很低。例如，一个很常见的突变可能在一个病人的循环ctDNA中可能只有10%，最多20%，也就是说80%的病人在检测不到突变的。

反过来说呢，如果要从正常细胞变成肿瘤细胞的话，它首先必须在一个特殊的位点进行甲基化或者去甲基化修饰，那么它就会变成一个100%概率事件，只要能把它测出来便

可以判断是不是有肿瘤。

另外还有一个很重要的方面，就是说每一种突变在很多肿瘤中都存在，比如说KRAS突变和Myc突变在肝癌、肺癌或肠癌中均出现，所以不可能用突变进行定位。反过来说特定的甲基化位点在不同的肿瘤中都是不同的，所以说可以用来做肿瘤定位。

也就是说，拿来一管血，ctDNA的甲基化检测不仅可以告诉你有没有肿瘤，还可以进行肿瘤定位，告诉你这个肿瘤是肝癌、肺癌还是肠癌或者乳腺癌。

**奇点网：**现在关于肿瘤的液体活检，整个医学界还有一个争议，就是说肿瘤液体活检是肿瘤细胞死亡之后释放到血液中的DNA，也就是我们在血液检测到的肿瘤DNA可能是「战斗力」很差的癌细胞；那些恶性程度高，更活跃的癌细胞我们没有检测到。您如何看待这个问题。

**张康教授：**这是一个很有意思的问题，我认为它不是。因为肿瘤的代谢很高，癌细胞生长过程中会有一部分因为缺乏血液供应自己死亡。另一个肿瘤细胞的死亡是其衰老特别快，但是即使这样，我们也没有观察到那些重要的癌症如肝癌等的「指纹」发生变化。

当我们把肿瘤取出时，将它的「指纹」与相应的病人血液循环肿瘤DNA的「指纹」进行对比过，这篇文章也有一个图例，它完全是符合的。所以我觉得应该没有区别的。我们测过几十个肿瘤和相对应的循环肿瘤DNA，这些标志物的相关性都是很好的。

## 「我们做了五年才把这个『肝癌指纹』做出来」

**奇点网：**您这篇文章发表之后，国内外的大部分媒体都用了“肝癌指纹”一词。您是如何理解这个词的？

**张康教授：**指纹对于每个癌种都是特异的。也就是说它是肝癌特殊的「指纹」，这个「指纹」是和肠癌、肺癌、乳腺癌等等癌症不一样的。

这个「指纹」必须要做大量的研究，要用大量的肝癌组织的样本，再加上对应的血液里所有其它的「噪音」排除掉后，找到从肝癌细胞所释放出来的肿瘤ct DNA，从那再抓出特殊的甲基化位点，确实是很不容易，我们做了五年才把这个实验做出来。

**奇点网：**在五年研究中，主要的精力是在哪一方面？

**张康教授：**五年的时间干了这样的几件事。

第一，由于甲基化的检测必须要经过很复杂的实验设计，因为血浆里游离DNA本来就少，循环肿瘤DNA在海一样的血液循环DNA背景下更是少之又少。

第二，要做这个检测的话必须要经过重亚硫酸盐处理，但这种处理会使游离肿瘤DNA再丢失一半，所以说它的量很少。

所以要做成这个项目，第一个要克服在微量游离肿瘤DNA中提取的难题，经过重亚硫酸盐处理，然后靶向甲基化位点的捕捉以及测序，之后还要测海量的数据，在用机器学习与生物信息学知识将位点「打捞」出来。经过了很多的难关，才可以将问题解决从而获得很好的数据。

**奇点网：**在您的研究里面，机器学习主要的作用是什么呢？

**张康教授：**它主要的作用是选择。比如说除了与肝癌相关的指纹外，还包括了很多其它的杂音。那么机器学习主要就是从一个大样本量中自己去寻找与肝癌指纹有关的东西。除了从一个人群中找出来，还可以去另外一个人群中进行验证。

还有一个就是除了大的样本量以外，我们从**48.5万个甲基化位点**开始筛选，然后逐步缩小到**1000个位点**，然后再继续用机器学习的方法逐步缩小到差不多不到**10个甲基化位点**。

Comparison of Screening Methods of Common Cancers 常见肿瘤筛查手段对比								
	癌前病变	早期	中期	晚期	术后监测	无辐射	无侵入性	无器官局限性
内镜	X	X*	✓	✓	✓	✓	X	X
影像学	X	X*	✓	✓	✓	X	X	X
肿瘤标志物	X	X	X	✓	X	✓	✓	X
ctDNA甲基化	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

**奇点网：**这种指纹能不能区分同一组织器官不同类型的肿瘤呢？

**张康教授：**可以，比方说肺癌包括小细胞肺癌以及非小细胞肺癌，非小细胞肺癌中又包含了腺癌和鳞癌。我们可以把这三种癌症亚型区分的很开。

这是因为不同的癌症，由于它的表征以及行为不一样，它所具有的甲基化位点也是不一样的。所以基于这个假设，我们可以去寻找他们的区别进行区分。

**奇点网：**有个特别有意思的问题，您这一项癌症相关的液体活检的研究为什么没有发在《自然医学》或者其它与医学相关的期刊上，而是发在《自然材料》这一期刊上呢？其中有什么渊源吗？

**张康教授：**因为我也做生物材料和干细胞，所以我跟（《自然材料》）编辑部关系比较熟，经常为他们审稿。有一次跟他们开会的时候他们问起我们实验室最近有没有有什么新的进展。我说我们有一个很令人激动的有关肿瘤早期活检的研究，但是可能与《自然材料》搭不上什么关系。

然后我就具体描述了一下我们的项目，他们就说了一句让我至今记忆犹新的话：DNA is material。

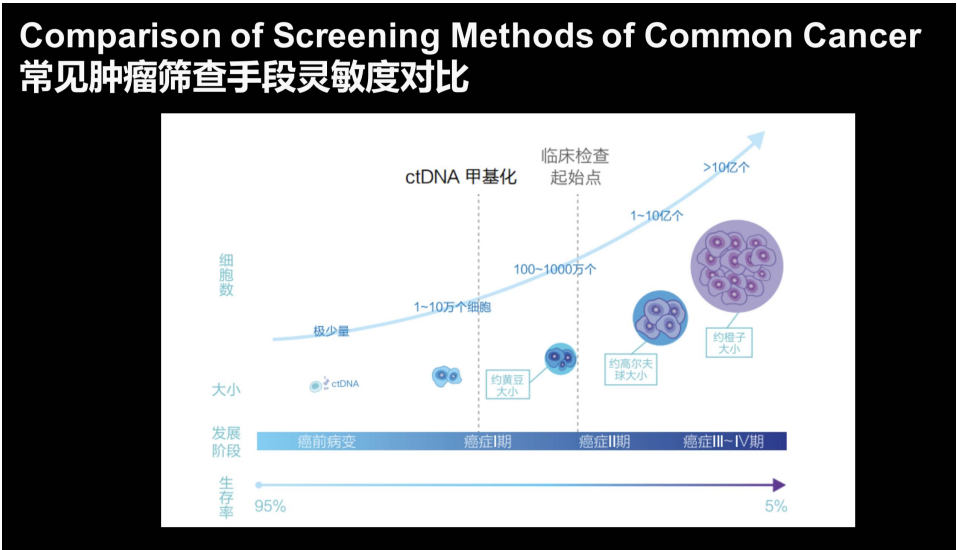
他们说，《Nature》和它的子刊现在非常注重转化以及健康方面的一些重要突破和进展，所以比《Cell》和《Science》最近所发的临床有关的文章要多。而且《自然材料》在传统的材料方面，比方说石墨烯、超导体等做的已经很强了，他们希望继续向生物和医学的领域开拓。所以想用这篇文章作为一个很好的例子，告诉他们的读者，他们目前连DNA诊断这种看似与《自然材料》关系不大的领域也是会发表的。

**「我们最终的目标是直接做成体检的产品，像常规体检一样在广大人群中使用」**

**奇点网：**那么这种技术的适用范围是有临床表现的人群，还是可以大范围的对那些毫无临床表现的人群进行筛查呢？

**张康教授：**我们已经做了4000例的正常人，并把正常人的图谱已经完全建立起来，所以我们可以跟早期肿瘤的“指纹”进行很好的比较。

我们是希望可以在没有影像学的群体中也可以实施这种早期筛查措施。因为影像学的前提是必须要有蚕豆大以上的肿瘤才可以被检测到，那么蚕豆大小的肿瘤可以说是有上千万的肿瘤细胞。而我们可以在一百万以下的肿瘤细胞，也就是绿豆或米粒样大的肿瘤中可以进行检测。所以我们是可以在影像学之前。



当然现在的金标准还是影像学和病理学，所以我们还是需要与这两种手段相辅助一起来进行验证。我们最终的目标是直接做成体检的产品，像常规体检一样在广大人群中使用。

**奇点网：**您认为达到这一目的大概需要多久？

**张康教授：**我们现在也在快马加鞭加紧的工作，我估计明年中旬差不多是可行的了。

**奇点网：**这个时间比我们预期的要快很多。

**张康教授：**因为我们以前已经做了很多相关的工作了，只是还没有发表而已。

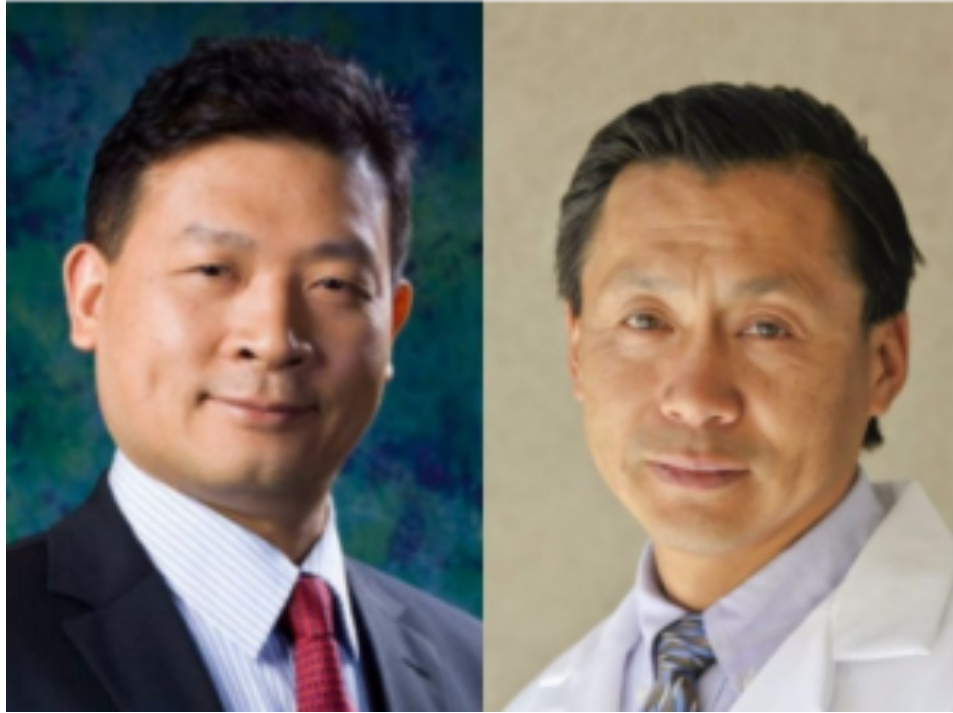
**奇点网：**您在这个研究中做了很多例实验，也测了很多的样本，那么以后如果真的被运用于临床中，就像您所估计的大概明年，大概的成本是多少呢？您觉得普通人可以接受吗？

**张康教授：**现在成本还稍微有点高，我们希望通过大量的样本实现大众化，那么成本可能也会逐渐降下来。总之我们的目的是要让中国的老百姓能够用得起这个技术，从而降低中国癌症的发生率。

**奇点网：**据中山大学官方报道，您这个技术目前在中山大学肿瘤中心使用，目前使用情况如何？



**张康教授：**这个合作是和徐瑞华院长联手达成的，中山大学肿瘤中心是国家肿瘤研究预防治疗的第一方阵，特别是在消化道癌症领域，中山大学具有很强的实力。所以这个合作的下一步是为了造福于人类很快在肝癌的高危病人群体中，如乙肝携带者或脂肪肝、肝硬化病人中进行实施，以及术后监测。现在已经引进到他们医院了，并且现在正在进行前期的预试验。希望很快可以着手进行实际的病人检查。



论文通讯作者徐瑞华教授（左）和张康教授（右）

**奇点网：**您大部分时间在美国，那么您觉得国内在癌症筛查方面包括液体活检这个领域和美国相比有什么差距吗？

**张康教授：**美国在这个领域先走两三年。不过国内的样本量很大而且国家也非常的重视癌症，我觉得这会成为一个典型“弯道超车”的例子。比如说我们国家对肝癌的研究可以说世界上做的最好的了。我们决定先发表肝癌的文章一方面也是因为中国是肝癌大国，60%肝癌的发生事件和死亡事件都发生在中国，所以我们希望这个技术可以加紧被用于中国病人群体。那么下一步我们将会把其它中国主要的癌症都一一发表出来。

**「我们的目标就是在今后十年把中国，以至世界的肿瘤死亡率降到现在的一半」**

**奇点网：**如果这项技术在其他主要癌种上也实现了，您预计未来会怎样？

**张康教授：**我们的目标就是在今后十年把中国，以至世界的肿瘤死亡率降到现在的一半。为什么敢这么说呢，因为我们发现这主要癌症患者（胃癌、肝癌、肺癌、食管癌、肠癌，乳腺癌）中60-70%都是III到IV期的晚期患者，这个时候的五年存活率已经是在百分之十左右，不到二十。如果是I、II期，那么存活率是50%左右，所以这个区别已经是三倍了。我们如果能够做到早筛早治，那么这个目标不是不能达成的。但不可能是一个人，这个是需要全国所有的部门相互配合做到的。

## Cut Cancer Death to Half by 2027 Via Early Diagnosis 到2027通过早期诊断将肿瘤死亡率降低一半

- 在I、II期被诊断的癌症患者的寿命是晚期患者的两倍多
- 更好的治愈率
- 大大降低治疗费用

**奇点网：**您发现的十个标志物对之后的治疗是有什么指导价值的呢？

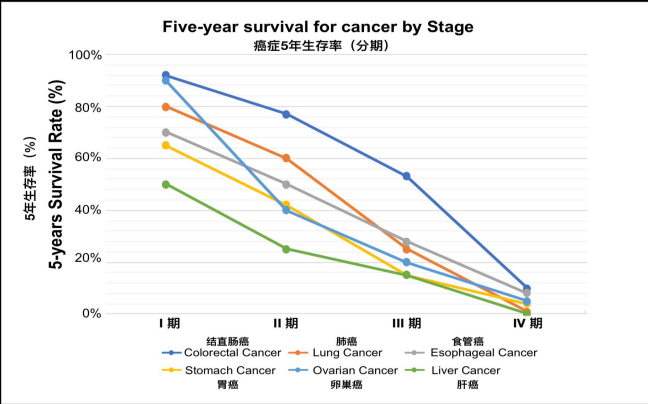
**张康教授：** 我们可以用这十个标志物绘制一个生存曲线，从而告知这个病人的生存曲线是好或者坏。如果是坏，那么再去进行非常昂贵的药物治疗是不现实的。那么反过来，如果生存曲线比较好，如果患者是I、II期并且肿瘤负荷比较少的话，适当治疗后预期将会很好。

**奇点网：**那么现在有很多人都在畅想人类可以攻克癌症、治愈癌症的，您从科学家的角度，包括您的研究经验出发是怎么看待这个趋势的呢？

**张康教授：** 请看，这是我今天在腾讯WE大会上的演讲题目：Conquering Cancer And Age。

我为什么要这么说呢，你看这是I、II、III期的生存曲线，纵轴代表的I、II、III期，你可以看到这个生存率随着时间的推移是逐渐下降的，我们如果把诊断和治疗从III期推移到I、II期，那么癌症的死亡率是起码可以降低一半。

## Early Detection and Treatment Means Better Survival 早期发现和治疗意味着更好的生存率



我觉得征服癌症最重要的一点就是，一定要在癌症很小的时候就把它杀死。因为它在随后会产生很多突变，就像细菌的抗药性一样。最近美国一个很著名的肿瘤学家说肿瘤是个bad luck，一个人在整个一生中细胞不停的在有突变，如果这些突变都聚集在一起，

就会产生肿瘤。

**奇点网：**再问您一个更开放的话题。像现在对AI的研究非常火热，大家会说AI可能会在2030年或者未来的什么时候可以做人类的大部分工作，引起了人类的恐慌。并且AI它不需要吃饭，不需要睡觉，也不会有疾病，对人类会是一个非常大挑战。那么我们进行一个大点的设想，会不会AI与人类最终会形成一个汇合，因为很多人也在假设人类会不会永生，是不是可以超越肉体 and 疾病的局限，那您是怎么去看待这些看法的呢？怎么看待人类对生命和肉体的超越，包括和AI？

**张康教授：**我觉得说到这个方面就是涉及到一些哲学性的问题了，但是作为一个医生和一个临床科学家，我认为在今后五年到十年之间，也许更短，**AI会进入到医学领域，会把很多不仅是护士而且是医生的一些常规的工作代替掉。**为什么现在还没有打开，是因为医疗界一直死守着门不想打开，因为学医过程这么久，是很痛苦很辛苦的，如果打开以后，那么机器可以不吃不喝，而且它有无穷的记忆力和运算能力，你在医学院所学十年的知识，它可能几分钟就学完了。但是这个事情是必然的，**我可以说在眼科可能95%眼科医生所做的东西是可以被计算机代替的。**





张康教授简介

四川人，在成都长大，1984四川大学生化专业毕业，之后就在哈佛和麻省理工学院念了三个博士学位。是新中国成立以来第一个在哈佛和MIT拿到三个博士学位的人。

国家第三批“千人计划”入选者，教育部长江学者。现任美国加州大学圣地亚哥分校人类基因组医学研究所所长，医学和人类遗传学终身正教授。美国最佳眼科医生，世界百名

眼科权威。

任北京大学、中山大学、四川大学等大学客座教授。在分子遗传学、眼科学、肿瘤学以及精准医学领域拥有较高造诣，具有丰富临床实践经验和基础科研成果，是美国约翰·霍普金斯大学威尔玛眼科中心第一位来自中国大陆的眼科住院医生。曾经在美国犹他大学完成了临床医生训练，在约翰·霍普金斯大学、克里夫兰医院、犹他大学从事临床和基础科研工作。美国眼科学会、黄斑学会、美国临床研究委员会、美国视网膜和玻璃体学会、美国科学促进会等的会员。担任Nature、Science、Cell、JCI、New England Journal of Medicine, Lancet等多家杂志审稿专家。

在分子遗传学、肿瘤、眼科、干细胞、衰老、3D打印、组织工程、纳米技术、新药开发等领域中都取得了重要成果，被国内外知名的杂志期刊重点引用和评价。

参考资料：

1、Rui-hua Xu, Wei Wei, Michal Krawczyk, Wenqiu Wang, Huiyan Luo, Ken Flagg, Shaohua Yi, William Shi, Qingli Quan, Kang Li, Lianghong Zheng, Heng Zhang, Bennett A. Caughey, Qi Zhao, Jiayi Hou, Runze Zhang, Yanxin Xu, Huimin Cai, Gen Li, Rui Hou, Zheng Zhong, Danni Lin, Xin Fu, Jie Zhu, Yaou Duan, Meixing Yu, Binwu Ying, Wengeng Zhang, Juan Wang, Edward Zhang, Charlotte Zhang, Oulan Li, Rongping Guo, Hannah Carter, Jian-kang Zhu, Xiaoke Hao & Kang Zhang, Circulating tumour DNA methylation markers for diagnosis and prognosis of hepatocellular carcinoma, Nature Materials 16, 1155-1161 (2017)

2、Hannum G, Guinney J, Zhao L, Zhang L, Hughes G, Sada S, Klotzle B, Bibikova M, Fan JB, Gao Y, Deconde R, Chen M, Rajapakse I, Friend S, Ideker T, Zhang K. Genome-wide methylation profiles reveal quantitative views of human aging rates. Mol Cell. 2013 Jan 24;49(2):359-67.

3、Liao C, Yin AH, Peng CF, Fu F, Yang JX, Li R, Chen YY, Luo DH, Zhang YL, Ou YM, Li J, Wu J, Mai MQ, Hou R, Wu F, Luo H, Li DZ, Liu HL, Zhang XZ, Zhang K. Noninvasive prenatal diagnosis of common aneuploidies by semiconductor sequencing. Proc Natl Acad Sci U S A. 2014 May 20;111(20):7415-20.

4、Yin AH, Peng CF, Zhao X, Caughey BA, Yang JX, Liu J, Huang WW, Liu C, Luo DH, Liu HL, Chen YY, Wu J, Hou R, Zhang M, Ai M, Zheng L, Xue RQ, Mai MQ, Guo FF, Qi YM, Wang DM, Krawczyk M, Zhang D, Yang YN, Huang QF, Karin M, Zhang K. Noninvasive detection of fetal subchromosomal abnormalities by semiconductor sequencing of maternal plasma DNA. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Nov 24;112(47):14670-5.

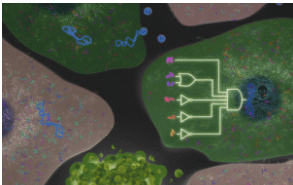
5、Liao C, Zhengfeng X, Zhang K. DNA sequencing versus standard prenatal aneuploidy screening. N Engl J Med. 2014 Aug 7;371(6):577-8.

转载请在文章开头标明：本文为奇点原创文章（公众号：geekheal\_com）



分享到微信

社会化分享



《细胞》：拍案叫绝！MIT合成生物学大牛利用「基因电路」定位癌细胞并激活免疫系统，开辟免疫治疗新方法 | 奇点猛科技



《自然》子刊：分析了4万人基因数据，科学家发现延缓阿尔兹海默病发生的重要基因！ | 科学大发现

昵称(必填)

邮箱(必填)

输入您的评论(必填)

(5+10=?)

发送

[关于奇点](#) [商务合作](#) [加入奇点](#) [投稿](#) [求报道](#)

[网易健康](#) [生物谷](#) [小桔灯网](#) [贝壳社](#)

©2015-2017 geekheal.com 版权所有 京ICP备15029832号